

# Méhnyakdaganatok képvezérelt adaptív intersticiális-intrakavitális brahiterápiájának dozimetriai elemzése és a hagyományos kezelési technikákkal való összehasonlítása

FRÖHLICH GEORGINA<sup>1</sup>, VÍZKELETI JÚLIA<sup>1</sup>, NGUYEN ANHHONG NHUNG<sup>1</sup>, HORVÁTH KATALIN<sup>2</sup>, MAJOR TIBOR<sup>1</sup>, POLGÁR CSABA<sup>1,3</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Sugárterápiás Központ, <sup>2</sup>Onkológiai Képpalkotó és Invazív Diagnosztikai Központ, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest

Ez a munka a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

## Levelezési cím:

Dr. Fröhlich Georgina, Országos Onkológiai Intézet,  
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.  
Tel.: 1-224-8600, fax.: 1-224-8620,  
e-mail: frohlich.georgina@gmail.com

## Közlésre érkezett:

## Elfogadva:

Célunk a Magyarországon elsőként bevezetett képvezérelt adaptív, nagy dózisteljesítményű méhnyaktűzdelések dozimetriai elemzése. Osztályunkon 2016 és 2018 között 21 méhnyakrákos betegnél összesen 72 tűzdelést végeztünk. A kezelési terveknek grafikus optimalizálást használtunk, majd készítettünk inverz optimalizált, tűk nélküli 3D-optimalizált és 2D-s A-ponton alapuló intrakavitális besugárzási terveket is. Minden dozimetriai paraméterben szignifikáns különbséget találtunk a 4 különböző technika között. A legkedvezőbb értékeket mindig tűzdelésnél kaptuk, az inverz optimalizált tervek általában nem különböztek dozimetriailag a kezelési tervektől, míg a tűk nélküli optimalizált tervek kevésbé jó dózis-térfogat paraméterekkel rendelkeztek, a legkevésbé megfelelőek pedig az A-ponton alapuló tervek voltak. A beültetett tűk száma a konformalitással pozitívan, míg a Dose Nonuniformity Ratio-val és a végbél dóziséval negatívan korrelált. A High Risk CTV mérete a hólyag, a végbél és a szigmbél dóziséval is lineáris összefüggést mutatott. Az optimalizálás jelentősen növelte az A-ponton alapuló tervek minőségét, de a védendő szervek megfelelő kímélését csak tűzdeléssel lehetett elérni. *Magy Onkol* 62:xx-xxx, 2018

**Kulcsszavak:** méhnyakrák, brahiterápia, intersticiális, képvezérelt, inverz optimalizálás

*Our aim was the dosimetric evaluation of intracavitary-interstitial high-dose-rate image-guided adaptive cervix brachytherapy, implemented in Hungary. Between 2016 and 2018, 21 patients with cervical cancer were treated with overall 72 fractions. Graphical optimized treatment plans were compared to inverse optimized plans, 3D optimized plans (without needles) and conventional intracavitary 2D plans. Significant difference was found in almost all dose-volume parameters. The most advantageous values came from interstitial plans, inverse optimized plans did not differ dosimetrically from the treatment plans, while intracavitary optimized plans disposed of less appropriate dose-volume parameters, the least of all were intracavitary 2D plans. Needle number showed correlation with conformality, but inverse correlation with Dose Nonuniformity Ratio and D2cm3 of rectum. Volume of High Risk CTV correlated with D2cm3 of bladder, rectum and sigmoid. Although 3D optimization improved the quality of conventional 2D plans, interstitial plans resulted in even more homogeneous dose distribution and significantly lower doses to organs at risks.*

Fröhlich G, Vízkeleti J, Anhhong NN, Horváth H, Major T, Polgár C. Dosimetric evaluation of intracavitary-interstitial image-guided adaptive brachytherapy of cervical cancer and comparison with conventional treatment techniques. *Magy Onkol* 62:xx-xxx, 2018

**Keywords:** cervical cancer, brachytherapy, interstitial, image-guided, inverse optimization

## BEVEZETÉS

A méhnyakdaganatok előfordulása a fejlődő országokban magas (1), ezért mind a szűrés, mind a megelőzés, mind a korai felismerés nagy szerepet kapott az utóbbi évtizedben. Ennek ellenére még mindig sok esetben előrehaladott stádiumban kerül felismerésre a méhnyakrák, amikor már korlátozottak a kezelési lehetőségek.

A méhnyakdaganatok standard sugárterápiás kezelése a teleterápia és az intrakavitális brahiterápiás (BT) „boost”. Sajnos azonban nagy és/vagy szabálytalan alakú daganatok esetén a kiújulási arány jelentős (2, 3). A hagyományos nagy dózisteljesítményű intrakavitális brahiterápia (ICBT) az A-pontokat [2-2 cm-re laterálisan az intrauterin applikátortól és 2 cm-re az intrauterin applikátor irányába a hüvelyboltozatban lévő applikátor felszínétől] használja a dózis előírására. Azonban az A-pont ritkán esik egybe a besugározandó daganat határával, ezért kis tumorok esetén túl-, nagy tumoroknál pedig jelentős aludozírozást eredményezhet. Különösen a parametrán és hüvelyi érintettséggel rendelkező tumorok azok, amelyek általában nem láthatók el intrakavitális kezeléssel.

Az utóbbi évtizedekben elterjedtek és rutinná váltak a 3D képvezérelt brahiterápiás technikák (4–6). Habár a „gold standard” az MR-alapú kezelés, a lehetőségek hiányában számos központban végzik CT alapján a méhnyakdaganatok brahiterápiáját, és vizsgálják a transzrektális UH bevezetésének lehetőségét is a képvezérlésben (7). Bármely képalkotón alapszik is a kezelés, az előnye ugyanaz, mégpedig a dózis konformálissá tétele az egyéni anatómia és céltérfogat figyelembevételével. Szintén tekintetbe lehet venni a tumor teleterápia okozta regresszióját is, így a sugárkezelés egyénre szabható (8). Ezzel a technikával a sugárforrás megállási pozíciói és idői úgy optimalizálhatóak, hogy az előírt dózissal lefedjék a megadott céltérfogatot, miközben a védendő szervek által elszenvedett dózist az ajánlásokban meghatározott toleranciákon belül tudják tartani, csekélyebb ép szöveti toxicitást okozva (9, 10). Azonban a szabálytalan és/vagy kiterjedt tumorok általában nem láthatók el kizárólag intrakavitális technikával úgy, hogy a védendő szervek dózisa is a megengedett értékek alatt maradjanak (11). Nagy kihívást jelentenek azok a tumorok, amelyek már a diagnózis idején távoli kismencedei érintettséggel rendelkeznek, elégtelenül reagálnak a radiokemoterápiára, vagy kedvezőtlen topológiájuk megmarad utána. Ezekben az esetekben kismencedei teleterápiás „boost” vagy intersticiális brahiterápia (ISBT) lehet a megoldás (3, 12, 13). A teleterápiás „boost” hatékonysága jelenleg gyengén dokumentált (14), és nem áll rendelkezésre bizonyíték, hogy használata javasolható lenne a klinikai rutinban. A kombinált intersticiális-intrakavitális brahiterápiás technikával azonban megfelelő dózislefedettség érhető el, és már számos intézetben standard kezelésnek tekinthető (11, 15, 16).

A jelen tanulmány célja a Magyarországon elsőként bevezetett kombinált intersticiális-intrakavitális méhnyak-brahiterápia dozimetria eredményeinek kvantitatív elemzése és a hagyományos technikákkal való összehasonlítása. Tá-

volabbi célunk, hogy megkeressük a vizsgált dozimetria paraméterek és a klinikai eredmények, mellékhatások közötti összefüggéseket.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

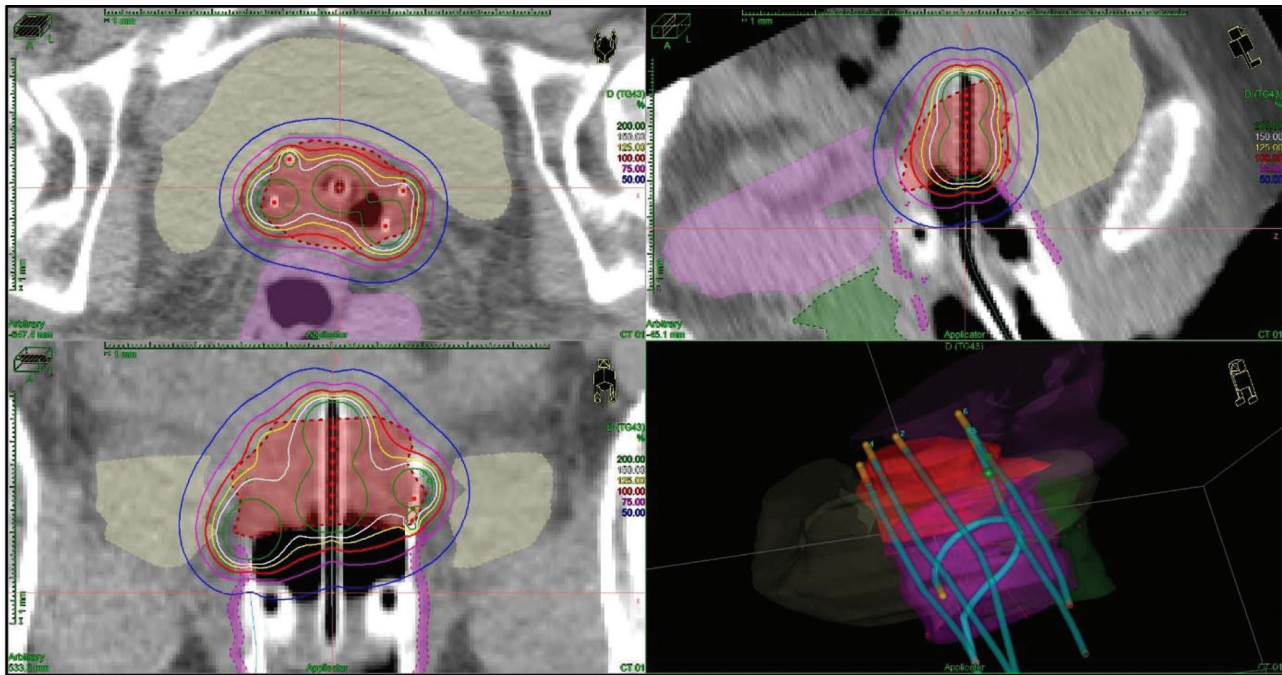
Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás központjában 21 előrehaladott méhnyakrákos betegnél végeztünk kombinált külső és nagy dózisteljesítményű (HDR) BT-s „boost” kezelést 2016. április és 2018. március között. A külső besugárzást 18 MV-os fotonnyalábbal (TrueBeam lineáris gyorsító, Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), konformális technikával, 4 mezőből végeztük (Eclipse besugárzástervező rendszer, Varian Medical Systems). Az egész kismencedére 50,4 Gy-t adtunk (1,8 Gy/nap), ezt egészítettük ki általában 4 alkalom BT-s „boost” besugárzással (7 Gy/frakció). A tűzdelés pontos indikációit a klinikai eredményeinkkel foglalkozó cikkünkben ismertetjük (17).

A BT-s tűzdelés a teleterápia után történt. Különböző okok (pl. teleterápiás „boost”) miatt 13 betegnél 4, 5 betegnél 3, 2 betegnél 2, 1 beteg esetében pedig 1 frakcióban történt a kezelés, így összesen 72 kezelési frakciót végeztünk. A kiindulási és a teleterápia után készült MR-felvételek (Magnetom, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Németország) segítségével meghatároztuk a maradék tumor kiterjedését, majd a beültetendő tűk számát és pozícióját a Ring- (Utrecht) vagy Fletcher-típusú intersticiális applikátorban (Elekta B.V., Veenendaal, Hollandia). Ezután általános anesztéziában behelyeztük az intrauterin applikátort, majd transzrektális UH-vezérléssel (BK Medical, Peabody, USA) egy tűbelövő eszköz segítségével a kívánt mélységbe szúrtuk a műanyag tűket. A besugárzástervezéshez 3 mm-enként készítettünk CT-sorozatot (Big Bore, Philips N.V., Koninklijke, Hollandia), majd mellette megjelenítve a teleterápia után készült MR-szeleteket, meghatároztuk a besugárzandó térfogatot, a High-Risk CTV-t (HR-CTV), és a hólyagot, végbelet, szigmabelet és a közelben fekvő egyéb beleket, mint védendő szerveket.

A tervezési céltérfogat a GEC-ESTRO Nőgyógyászati Munkacsoportja által megfogalmazott ajánlások (18–20) szerinti HR-CTV, az előírt dózis 7 Gy volt a HR-CTV felszínére. A tervezés során célul tűztük ki, hogy mind a HR-CTV dózislefedettségében, mind a védendő szervek toleranciadózisainak tekinteté-

**1. TÁBLÁZAT.** A GEC-ESTRO ajánlása szerinti 2 Gy ekvivalens toleranciadózisok [EQD2 (GEC-ESTRO)], a kezelések során átlagosan kiszolgáltatótt 2 Gy ekvivalens toleranciadózisok [EQD2 (kezelés)], illetve az egy BT-s frakcióra vonatkozó dóziskorlátok (d) a HR-CTV-re és a védendő szervek legnagyobb dózist kapott 2 cm<sup>3</sup>-ének dózisa [D2(h), D2(v), D2(sz)]

	EQD2 (GEC-ESTRO)	d	EQD2 (kezelés)
HR-CTV	D90>85 Gy	CI>0,9	88,6 Gy (79,5–94,7)
D <sub>2</sub> (h)	≤80 Gy	≤5 Gy	71,3 Gy (56,5–85,2)
D <sub>2</sub> (v)	≤65 Gy	≤3,5 Gy	59,8 Gy (53–75)
D <sub>2</sub> (sz)	≤70 Gy	≤4 Gy	62,5 Gy (51,9–77,2)



1. ÁBRA. A céltérfogat (HR-CTV, piros) és a védendő szervek (hólyag: sárga, végbél: zöld, szigmbél: lila) kontúrjai, az intersticiális Ring-applikátor 4 tűvel (világoskék), illetve a dóziseloszlás különböző irányú CT-szeleteken és 3D-ben

ben minden besugárzási terv megfeleljen az ajánlásoknak, ezért a teleterápia után minden esetben meghatároztuk az 1 BT-s frakcióra vonatkozó egyéni dóziskorlátokat. Ezeket a 1. táblázatban tüntettük fel a leggyakoribb 4 BT-s frakcióra. A számítás során a lineáris-kvadratikus sugárbiológiai modellt használtuk, a HR-CTV  $\alpha/\beta$  értékét 10 Gy-nek, a védendő szerveket pedig 3 Gy-nek feltételeztük. A tervezés során az A-pontok helyett a HR-CTV felszínén helyeztünk el dózispon-  
tokat, s a megfelelő dóziseloszlás (1. ábra) elérése érdekében grafikus optimalizálási módszert (GRO) használtunk (Oncentra Brachy besugárzástervező rendszer, Elekta B.V.).

A dózistervek kvantitatív értékelésére a következő paramétereket használtuk:

#### I. Térfogati és dózisparaméterek:

V100, V150, V200: a HR-CTV-nek a referenciadózis 100, 150, 200%-át kapott térfogata (%);  
D90, D100: a HR-CTV 90 és 100%-át besugárzott dózis (%).

#### II. Indexek:

CI: Coverage Index = lefedettség index:  $CI = \frac{V_{100}}{100}$

DNR: Dose Nonuniformity Ratio = dózisegyenetlenségi hányados:  $DNR = \frac{V_{150}}{V_{100}}$

ahol  $V_{100}$ ,  $V_{150}$  a referenciadózis 100, illetve 150%-a által besugárzott térfogat ( $\text{cm}^3$ );

DHI: Dose Homogeneity Index = dózishomogenitási index:

$$DHI = \frac{V_{100} - V_{150}}{V_{100}}$$

COIN: Conformality Index = konformalitási (illeszkedési) index:

$$COIN = \frac{HR-CTV_{ref}}{V_{HR-CTV}} \cdot \frac{HR-CTV_{ref}}{V_{ref}} = CI \cdot \frac{HR-CTV_{ref}}{V_{ref}}$$

ahol  $V_{ref}$  a referenciadózis által besugárzott térfogat,  $V_{ref} = V_{100}$ ,  $HR-CTV_{ref}$  a HR-CTV-nek a referenciadózissal besugárzott térfogata.

#### III. A védendő szervek dózisparaméterei:

$D_2(x)$ : az  $x$  védendő szerv legnagyobb dózist kapott  $2 \text{ cm}^3$ -ének dózisa (Gy),

ahol  $x$  a hólyag ( $h$ ), a végbél ( $v$ ), a szigmbél ( $sz$ ) vagy egyéb közel fekvő belek ( $b$ ).

A %-os dózisok a referenciadózishoz ( $D_{ref} = 7 \text{ Gy}$ , 100%) vannak viszonyítva [21, 22].

A statisztikai elemzést Microsoft Excel 2016 (Microsoft, USA), illetve Statistica 12.0 (StatSoft, Tulsa, USA) programokkal végeztük. A betegcsoport besugárzási terveiben kiszámítottuk a fenti paraméterek átlagát, standard deviációját, illetve minimális és maximális értékét.

A megvalósult besugárzási tervek mellett minden kezelési frakció esetén további 3 dózistervet is készítettünk:

A tisztán HIPO („Hybrid Inverse Planning Optimization”) dózis-térfogat alapú inverz optimalizálási algoritmussal

**2. TÁBLÁZAT.** A tűszám, a dózis-térfogat paraméterek és dóziseloszlás minőségi indexei

	Átlag	SD	Min.	Max.
Tűk száma	3*	1,37	0	6
VHR-CTV (cm <sup>3</sup> )	38,7	16,02	8,3	100,2
V100 (%)	91	2,39	81,4	97,7
V150 (%)	59	6,37	42,3	71,4
V200 (%)	36	7,41	20,1	54,9
D90 (%)	101	6,15	84,2	118,1
D100 (%)	61	8,51	39,0	81,4
CI	0,91	0,02	0,81	0,98
DNR	0,54	0,03	0,44	0,58
DHI	0,35	0,07	0,20	0,53
COIN	0,58	0,11	0,30	0,86
D <sub>2</sub> (h) (Gy)	4,1	1,41	1,5	7,9
D <sub>2</sub> (v) (Gy)	2,6	1,43	0,6	7,9
D <sub>2</sub> (sz) (Gy)	3,1	0,97	0,6	5,6
D <sub>2</sub> (b) (Gy)	4,2	1,21	2,1	7,7

V100, V150, V200: a HR-CTV-nek a referenciadózis 100, 150, 200%-át kapott térfogata; D90, D100: a HR-CTV 90 és 100%-át besugárzott dózis, CI: Coverage Index = lefedettség index, DNR: Dose Nonuniformity Ratio = dózisegyenletlenségi hányados, DHI: Dose Homogeneity Index = dózishomogenitási index, COIN: Conformality Index = konformitási [illeszkedési] index, D<sub>2</sub>(h), D<sub>2</sub>(v), D<sub>2</sub>(sz), D<sub>2</sub>(b): a védendő szervek legnagyobb dózist kapott 2 cm<sup>3</sup>-ének átlagdózisai; \*medián

készült tervek esetén nem határoztunk meg dózispontokat, hanem az egyes dózis-térfogati célok súlyparamétereit addig változtattuk, míg a lehető legjobb dózistervet el nem értük. Így megvizsgálhattuk az inverz tervezés hatékonyságát.

A CT-alapú 3D-optimalizált, de tűk nélküli tervek esetén az A-pontok átlagára írtuk elő a dózist, és a dózistervet grafikus optimalizáltuk a lehető legjobb dóziseloszlás elérése érdekében. Ezekkel a tervekkel kezeltük volna a betegeket, ha nem használtunk volna további tűket.

A képkötő nélküli, csak A-ponton alapuló intrakavitális besugárzási tervek esetén a dózist az A-pontok átlagára írtuk elő, és nem végeztünk semmilyen optimalizálást. Ezek lettek volna a hagyományos tervek, ha nem áll rendelkezésre 3D-s anatómiai információ a betegről.

A négyféle dózistervet Friedman ANOVA-val, LSD post hoc teszttel és Spearman-rangkorrelációval vetettük össze.

## EREDMÉNYEK

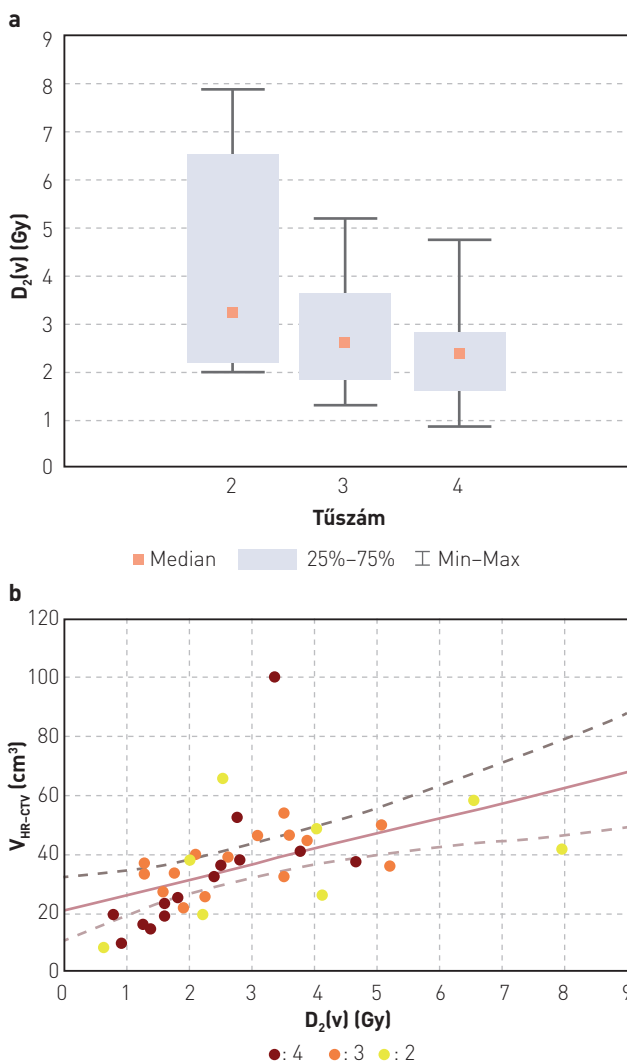
A méhnyakdaganatok adaptív intersticiális sugárkezelését bevezettük Magyarországon, a kezelést mind a 21 betegnél sikeresen elvégeztük. 64 kezelésnél használtunk in-

tersticiális Ring-applikátort, 8 esetben pedig intersticiális Fletcher-típusút.

A beültetett tűk medián száma 3 (tartomány: 0–6), a HR-CTV átlagtérfogata 38,7 cm<sup>3</sup> [8,3–100,2 cm<sup>3</sup>] volt. Az átlag V100, V150 és V200 91%, 59% és 36%, a D90 és D100 101% és 61% volt.

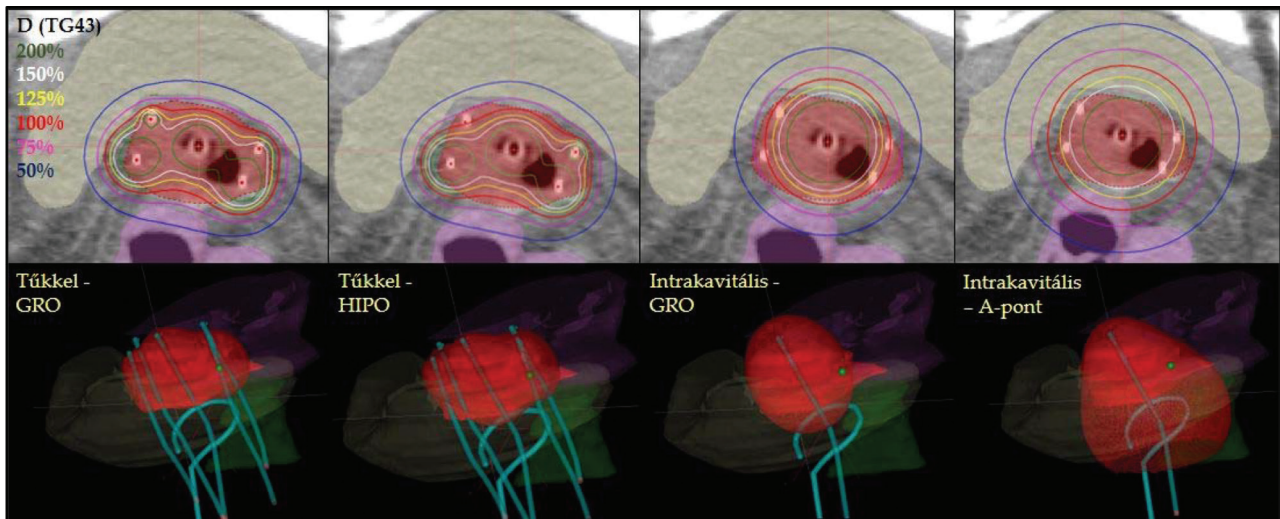
A DNR és DHI átlagértékei 0,54 és 0,35 voltak. Átlagosan a céltérfogat 91%-a kapta meg az előírt dózist (CI=0,91), az átlagos COIN 0,58 volt.

A hólyag, végbél, szigmbél és egyéb belek D<sub>2</sub> átlagdózisai rendre 4,1 Gy, 2,6 Gy, 3,1 Gy és 4,2 Gy voltak. A dózis-térfogat paraméterek értékei részletesen a 2. táblázatban találhatóak.



**2. ÁBRA.** a) A végbéldózis (D<sub>2</sub>(v)) és a tűk számának negatív korrelációja ( $r^2=-0,42$ ,  $p=0,0164$ ). b) A HR-CTV térfogata, a végbéldózis (D<sub>2</sub>(v)) és a tűszám kapcsolata. A céltérfogat nagysága a végbél dóziséval lineáris összefüggést mutatott ( $r^2=0,67$ ,  $p<0,001$ ). Szaggatott vonallal az illesztett egyenes (piros) konfidenciaintervallumát ábrázoltuk





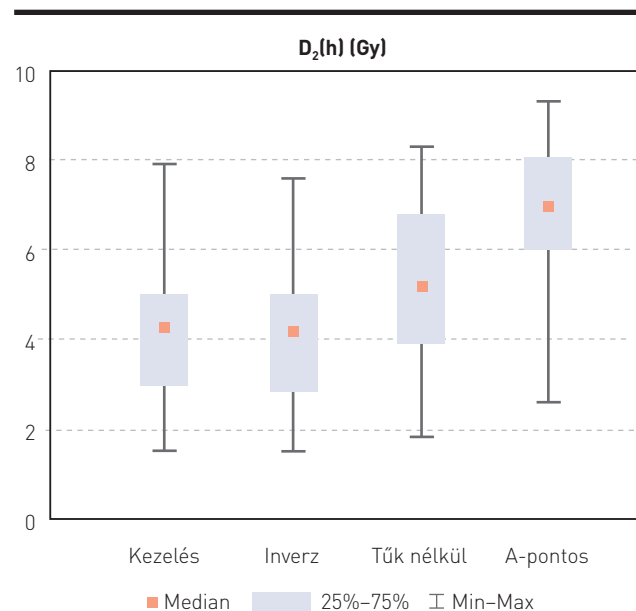
**3. ÁBRA.** A kezelési terv („Tűkkel-GRO”), az inverz optimalizált terv (Tűkkel-HIPO”), a tűk nélküli 3D-optimalizált terv („Intrakavitális-GRO”) és az A-pontra normalizált terv („Intrakavitális-A-pont”) egy axiális metszeten és 3D-ben (a színek megegyeznek az 1. ábráéval, illetve a piros háló a referencia izodózis-felület)

A nem paraméteres korrelációanalízis alapján megállapíthatjuk, hogy a beültetett tűk száma a konformalitással pozitívan (Spearman-féle korrelációs koefficiens:  $r^2=0,53$ ,  $p=0,0464$ ), míg a DNR-rel ( $r^2=-0,41$ ,  $p=0,0425$ ) és a végbél dóziséval ( $r^2=-0,42$ ,  $p=0,0164$ ) negatívan korrelált (2.a ábra). A céltérfogat nagysága a hólyag, a végbél és a szigmbél dóziséval is lineáris összefüggést mutatott (rendre  $r^2=0,49$ ,  $0,67$  és  $0,64$ ,  $p<0,001$ ) (2.b ábra).

A kezelési terveket az inverz optimalizált, a tűk nélküli 3D-optimalizált és a 2D-s A-pontra normalizált tervekhez viszonyítva (3. ábra) megállapíthatjuk, hogy minden dozimetriai paraméterben szignifikáns különbség van a 4 különböző technika között. A legkedvezőbb értékeket mindig tűzdeléssel kapjuk, az inverz optimalizált tervek általában nem különböznek dozimetriailag a kezelési tervektől, míg a tűk nélküli 3D-optimalizált tervek kevésbé jó dózis-térfogat paraméterekkel rendelkeznek, a legkevésbé megfelelőek pedig a 2D-s A-ponton alapuló dózistervek. A HR-CTV dózislefedettsége rendre  $0,91$ ,  $0,90$ ,  $0,88$  és  $0,88$  ( $p<0,001$ ), a konformitás (COIN)  $0,58$ ,  $0,59$ ,  $0,45$ ,  $0,25$  volt ( $p<0,001$ ). A hólyag, végbél, szigmbél és a belek frakciódózisa ( $D_2$ ) rendre  $4,1$  Gy,  $4,2$  Gy,  $5,1$  Gy és  $7,0$  Gy ( $p<0,001$ ) (4. ábra),  $2,6$  Gy,  $2,2$  Gy,  $5,8$  Gy és  $6,6$  Gy ( $p<0,001$ ),  $3,1$  Gy,  $3,2$  Gy,  $4,0$  Gy és  $4,4$  Gy ( $p<0,001$ ),  $4,2$  Gy,  $4,0$  Gy,  $5,0$  Gy és  $6,4$  Gy ( $p<0,001$ ) voltak (3. táblázat). A post hoc teszt minden változó esetén a tűkkel kiegészített (kezelési és inverz optimalizált) és az intrakavitális (tűk nélküli 3D-optimalizált és A-pontra normalizált) tervek között mutatott szignifikáns különbséget, míg a COIN, a  $D_2(h)$ , a  $D_2(v)$ ,  $D_2(b)$  változók esetén a tűk nélküli 3D optimalizált és az A-pontra normalizált tervek között is.

A betegek teleterápiás besugárzását is figyelembe vevő biológiai dózisviszonyok vizsgálata alapján megállapíthatjuk,

hogy tűzdeléssel és grafikus optimalizálással a betegek 90%-ánál láttuk el a HR-CTV-t az ajánlás szerinti EQD2 összdózissal, míg inverz optimalizálás esetén 82%-át. A hólyag, a végbél és a szigmbél toleranciadózist mindkét technika esetén a betegek 89, 79 és 94%-ánál tudtuk tartani. Ugyanezek a tűk nélküli 3D-optimalizált és az A-pont-alapú terveknel 64%, 64%, 57%, 71% és 64%, 21%, 0,7%, 50% voltak (4. táblázat).



**4. ÁBRA.** A hólyag medián dózisa ( $D_2(h)$ ) a kezelési terv, az inverz optimalizált terv, a tűk nélküli 3D-optimalizált terv és az A-pontra normalizált terv esetén

**3. TÁBLÁZAT.** A dózislefedettség (CI: Coverage Index = lefedettségi index), a konformitás (COIN: Conformality Index = konformitási index) és a védendő szervek legnagyobb dózist kapott 2 cm<sup>3</sup>-ének átlagdózisai (D<sub>2</sub>(h), D<sub>2</sub>(v), D<sub>2</sub>(sz), D<sub>2</sub>(b)) a kezelési, az inverz optimalizált, a tűk nélküli 3D-optimalizált és az A-pontra normalizált dózistervek esetén

	Kezelés	Inverz	Tűk nélkül	A-pontos
CI	0,91	0,90	0,88	0,88
COIN	0,58	0,59	0,45	0,25
D <sub>2</sub> (h) (Gy)	4,1	4,2	5,1	7,0
D <sub>2</sub> (v) (Gy)	2,6	2,2	5,8	6,6
D <sub>2</sub> (sz) (Gy)	3,1	3,2	4,0	4,4
D <sub>2</sub> (b) (Gy)	4,1	4,0	5,0	6,4

**4. TÁBLÁZAT.** A GEC-ESTRO Nőgyógyászati Munkacsoportja által megfogalmazott ajánlások teljesülése a céltérfogat dózislefedettsége (D90<sub>HR-CTV</sub>) a védendő szervek legnagyobb dózist kapott 2 cm<sup>3</sup>-ének átlagdózisai (D<sub>2</sub>(h), D<sub>2</sub>(v), D<sub>2</sub>(sz)) tekintetében a kezelési, az inverz optimalizált, a tűk nélküli 3D-optimalizált és az A-pontra normalizált dózistervek esetén

	Kezelés	Inverz	Tűk nélkül	A-pontos
D90 <sub>HR-CTV</sub>	90%	82%	64%	64%
D <sub>2</sub> (h)	89%	89%	64%	21%
D <sub>2</sub> (v)	79%	79%	57%	0,7%
D <sub>2</sub> (sz)	94%	94%	71%	50%

## MEGBESZÉLÉS

Lokálisan előrehaladott méhnyakdaganatok sugárterápiájában fontos szerepe van a HDR BT-nek, amit a teleterápiához „boost” kezelésként alkalmaznak. Míg a képvezérelt 3D-optimalizált technika már egy bő évtizede rutinkezelésnek számít, az intersticiális kezelést csak néhány központban végzik Európában. Ennek fő oka a hagyományos A-pont-alapú dózistervezéstől való radikális eltérés lehet, ugyanis ez paradigmaváltást igényel.

Az A-pont elhagyásával a referencia izodózis-felület többé nem a megszokott körte alakú, hanem a különböző optimalizációs algoritmusoknak köszönhetően követi a daganat alakját. Ez azt eredményezi, hogy kisebb térfogatú tumorok esetén az A-pont nem kapja meg az előírt dózist. Mazon és munkatársai azt vizsgálták, hogy van-e egyáltalán jelentősége ezen – egykor kitüntetett – pont használatának [23]. 212 beteg besugárzási terveit feldolgozva azt találták, hogy az A-pont dózisa nem mutat semmilyen összefüggést a D90 dózis-térfogat paraméterrel, amire képvezérelt kezelés során előírjuk a dózist. Sőt, míg mind a High Risk CTV, mind az Intermediate Risk CTV D90 dózisa erősen korrelál a lokális tumorkontrollal, addig az A-pont dózisa gyenge inverz korrelációt mutatott vele. Tehát mivel az A-pont dózisa nem prediktív értékű a lokális tumorkontroll tekintetében, megkérdőjelezhető a további használata a dózistervek

kiértékelése során. Saját tapasztalatunk szerint az A-pontra való dóziselőírás kisebb térfogatú tumorok esetén felül-, nagyobbaknál pedig jelentős aluldozozást eredményezhet, az egyébként optimális applikátorbehelyezés mellett. Intersticiális tűk használatakor pedig gyakran kerül olyan közel a forrás megállási pozíciójához, hogy dózisa értékelhetetlen. Helyette a céltérfogat felszínén felvett dózispontokat érdemes használni.

Míg a nemzetközi ajánlások az MR-alapú céltérfogat-meghatározást tekintik „gold standardnak”, a lehetőségek hiányában számos központban végzik CT alapján a beavatkozást. Ha azonban az applikátor behelyezése előtt sem készül MR, akkor a klinikai eredmények jelentősen kedvezőtlenebbek az MR-alapú technikáénál, hiszen nincs pontos anatómiai információ a tumor teleterápia utáni állapotáról. Koh és munkatársai gyakoribb súlyos mellékhatásokról számoltak be (pl. székletinkontinencia, retrovaginális és vezikovaginális fisztulák) kizárólag CT-alapú tervezés esetén [24]. Az általunk bevezetett technika esetén az applikátor behelyezését követően készült CT-felvételeken való kontúrozást a teleterápia után készült MR-felvételek segítik.

Eredményeink alapján a CT-alapú dózistervezéssel a kezelések minősége jelentősen javítható a 2D-s, A-pont alapú technikához képest, hiszen a 3D-s anatómiai információk birtokában a dózis optimalizálható. A legnagyobb változást a forrásmegállási pozíciók kiválasztása jelenti, pl. a Ring-applikátor gyűrűjének inaktívá tétele jelentősen csökkenti a végbél által elsenvedett dózist, azonban a referencia izodózis-felület alakja így is nagymértékben kötött. Ilyen esetben csak intersticiális tűk hozzáadásával lehet emelni a technika klinikai eredményességét.

Az intersticiális méhnyak-brahitéria hosszú távú eredményességét számos tanulmány igazolta mind perineális templét, mind Ring-típusú applikátor alkalmazása esetén [25, 26]. Ezen összefoglalók szerzői hangsúlyozzák, hogy a lokális tumor-kontroll erősen korrelál a HR-CTV D90 dóziséval, a legjobb eredmények 85 Gy feletti EQD2 összdózisok esetén érhetők el.

A HR-CTV és a védendő szervek biológiai összdózisának meghatározásakor az EMBRACE-protokoll szerint járunk el [27], azaz a teleterápia dóziseloszlását uniformnak tekintjük, így minden védendő szerv megkapja a teleterápia előírt dózisát. Azután a lineáris-kvadratikus modell segítségével minden beteg esetében egyedileg számítjuk ki az egy BT-s frakcióra eső maximális dózist az adott védendő szerv tekintetében, így az esetleges teleterápiás „boost”-ot – vagy egyéb eltérést a sugárkezelésben – is figyelembe tudjuk venni. Több esetben előfordult, hogy az utolsó BT-s kezelésnél már nem volt szükség intersticiális tűre, mert a jelentősen lecsökkent tumortérfogatot intrakavitális applikátorral is el lehetett látni. E megfigyelés az adaptív megközelítés fontosságát igazolja.

A kezelési tervek készítésekor grafikus optimalizálást használunk, emellett megvizsgáltuk a HIPO inverz optimalizációs algoritmus eredményeit is. Inverz tervezéssel is hasonló dozimetriai eredményeket kapunk, de – további segédterfogatok használata nélkül – nem minden esetben eredményez megfelelő minőségű dóziseloszlást. Ez manuális tervezéssel

könnyebben megoldható, grafikus optimalizálás esetén például azokon a területeken növeljük az izodózisvonalak kiterjedését, ahol nincsenek közel a védendő szervek, míg a kritikus szervekhez közel fekvő területeken csökkenthető a dózislefedettség. Azt is figyelembe tudjuk venni, hogy a méhnyak területén belül hol helyezkedik el a reziduális tumor, így annak megfelelő dózisellátottságáról gondoskodni tudunk.

Képzérelt adaptív intersticiális BT-vel betegeink 90%-ánál tudtuk ellátni a HR-CTV-t a nemzetközi ajánlások szerinti biológiai összdózissal, míg a hólyag, végbél és szigmbél toleranciadózisát az esetek 89%, 79% és 94%-ában tudtuk tartani. Tűk nélkül a betegek csupán 64%-ánál lett volna megfelelő a céltérfogat dózislefedettsége. Hagyományos, A-ponton alapuló tervezéssel az esetek 79%-ánál a hólyag a toleranciájánál nagyobb dózist kapott volna, a végbél pedig szinte minden esetben (99,3%-ban) túl lett volna dozírozva! A szigmbél a betegek felénél kapott volna a megengedettnél nagyobb dózist.

## IRODALOM

1. Stewart BW, Wild CP (eds.). World Cancer Report 2014. World Health Organization, Geneva, Chapter 5.12, 2014
2. Duan J, Kim RY, Ellassal S, et al. Conventional high-dose-rate brachytherapy with concomitant complementary IMRT „boost”: a novel approach for improving cervical tumour dose coverage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:765–771, 2008
3. Assenholt MS, Petersen JB, Nielsen SK, et al. A dose planning study on applicator guided stereotactic IMRT „boost” in combination with 3D MRI based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol* 47:1337–1343, 2008
4. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol* 52:1510–1519, 2013
5. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 83:148–155, 2007
6. Mazon R, Gilmore J, Dumas I, et al. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 18:415–422, 2013
7. Schmid MP, Nesvacil N, Pötter R, et al. Transrectal ultrasound for image-guided adaptive brachytherapy in cervix cancer – An alternative to MRI for target definition? *Radiother Oncol* 120:467–472, 2016
8. Petric P, Mohammed-Al-Hammadi N. MRI findings at image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy: radiation oncologist's perspective. *J Contemp Brachyther* 6:215–222, 2014
9. Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, et al. MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:756–764, 2008
10. De Brabandere M, Mousa AG, Nulens A, et al. Potential of dose optimization in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 88:217–226, 2008
11. Dimopoulos DC, Kirišits C, Petric P, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:83–90, 2006
12. Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P, et al. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Inter-group (GCIg). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:250–255, 2012
13. Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, et al. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:537–539, 2014
14. Fenkell L, Assenholt M, Nielsen SK, et al. Parametrial „boost” using midline shielding results in an unpredictable dose to tumour and organs at

## KÖVETKEZTETÉSEK

A méhnyakdaganatok képzérelt adaptív kombinált intersticiális-intrakavitális brahiterápiáját sikeresen bevezettük osztályunkon. A dozimetriai eredmények mind a céltérfogat dózislefedettsége, mind a védendő szervek dózisainak tekintetében a szakirodalommal összemérhetők, és a hagyományos kezelési technikákénál kedvezőbb értékeket mutattak. A 3D-optimalizálás jelentősen növelte az A-ponton alapuló tervek minőségét, de a védendő szervek megfelelő kímélését csak a kombinált intersticiális technikával lehetett elérni. Inverz optimalizálás használatával nem minden esetben látható el a HR-CTV az előírt biológiai összdózissal, ilyenkor manuális optimalizálással növelhető a dózislefedettség – a védendő szervek további terhelése nélkül. A dózis-térfogat paraméterek és a klinikai mellékhatások közötti összefüggések meghatározása további vizsgálatokat igényel.

- risk in combined external beam radiotherapy and brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1572–1579, 2011
15. Fokdal L, Tanderup K, Hokland SB, et al. Clinical feasibility of combined intracavitary/ interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component. *Radiother Oncol* 107:63–68, 2013
  16. Kirišits C, Lang S, Dimopoulos J, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer. Design, application, treatment planning, and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:624–630, 2006
  17. Vízkeleti J, Fröhlich G, Nguyen AN, et al. Előrehaladott méhnyakdaganatok képzérelt adaptív kombinált intrakavitális-intersticiális brahiterápiájának bevezetése Magyarországon. *Magy Onkol megjelenés alatt (ide majd írjuk be, ha megvan)*
  18. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment on GTV and CTV. *Radiother Oncol* 74:235–245, 2005
  19. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (II): Concepts and terms in 3D image-based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78:67–77, 2006
  20. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Virchows Arch* 472:919–936, 2018
  21. Chassagne D, Dutreix A, Almond P, et al. Report 38 – Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. *JICRU* 20, 1985
  22. Chassagne D, Dutreix A, Ash D, et al. Report 58 – dose and volume specification for reporting interstitial therapy. *JICRU* 30, 1997
  23. Mazon M, Gouy S, Escande A, et al. Locally advanced cervical cancer: Is it relevant to report image-guided adaptive brachytherapy using point A dose? *Brachytherapy* 16:862–869, 2017
  24. Koh V, Choo BA, Lee KM, et al. Feasibility study of toxicity outcomes using GEC-ESTRO contouring guidelines on CT based instead of MRI-based planning in locally advanced cervical cancer patients. *Brachytherapy* 16:126–132, 2017
  25. Fallon J, Park SJ, Yang L, et al. Long term results from a prospective database on high dose rate (HDR) interstitial brachytherapy for primary cervical carcinoma. *Gynaecol Oncol* 144:21–27, 2017
  26. Mendez LC, Weiss Y, D'Souza D, et al. Three-dimensional-guided perineal-based interstitial brachytherapy in cervical cancer: A systematic review of technique, local control and toxicities. *Radiother Oncol* 123:312–318, 2017
  27. <https://www.embracestudy.dk/>